

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

AN 97-231144 [21] WPIDS

DNC C97-074352

TI Tablets with rapid disintegration in oral cavity - prepared by compressing and moulding mixture of medicine, crystalline cellulose, hydroxypropyl-cellulose and lubricant.

DC A96 B07

PA (RYUK-N) RYUKAKUSAN KK

CYC 1

PI JP 09071523 A 970318 (9721)\* 5 pp A61K009-20 <--

ADT JP 09071523 A JP 95-264583 950907

PRAI JP 95-264583 950907

IC ICM A61K009-20

ICS A61K047-38

AB JP09071523 A UPAB: 970522

Tablets with rapid disintegration in the oral cavity are prepd. by compression and moulding a mixt. of a medicine, crystalline cellulose, lowly substd. hydroxypropylcellulose and a lubricant. Crystalline cellulose and lowly substd. hydroxypropylcellulose are used at ratios of 1:2 3-9. Medicines which require rapid absorption (e.g. antihypertensive agents, cerebral circulation improving agents and anti-motion sickness agents are preferable used to prepare tablets.

USE - Used for chewable tablets.

ADVANTAGE - Rapid absorption of effective ingredients is obtained.

EXAMPLE - In an example, a compsn. of 10.0% meclozine HCL, 62.3% crystalline cellulose, 26.7% lowly substd. hydroxypropylcellulose and 1.0% Mg stearate was mixed and tabletted to give tablets. Tablets prepd. by compression pressure of 100, 200, 250 and 300 kgf showed disintegration period of 36.5, 27.3, 32.5, 40.1 and 54.0 sec., respectively.

Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; DCN

MC CPI: A03-A04A1; A12-V01; B04-C02A; B07-D11; B14-F02; B14-F02B

for 10/017, 755

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-71523

(43) 公開日 平成9年(1997)3月18日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/20		A 6 1 K	9/20
	47/38		47/38	U E B Z

審査請求 未請求 請求項の数 1 書面 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平7-264583

(22) 出願日 平成7年(1995)9月7日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成7年3月5日  
日本薬学会発行の「日本薬学会第115年会講演要旨集4」  
に発表

(71) 出願人 591266157

株式会社龍角散

東京都千代田区東神田2丁目5番12号

(72) 発明者 渡辺 善照

東京都江戸川区北小岩2-6-1-601

(72) 発明者 桐山 美由紀

神奈川県藤沢市湘南台1-15-1

(72) 発明者 座間 喜子

神奈川県海老名市国分寺台3-12-12

(72) 発明者 小泉 桂一

神奈川県横浜市金沢区柳町35-9

(72) 発明者 松本 光雄

神奈川県横浜市青葉区もみの木台20-3

(54) 【発明の名称】 口腔内で崩壊性の速い錠剤

(57) 【要約】

【構成】 口腔内の唾液（少量の水）で速やかに崩壊する錠剤（速崩壊性錠剤という）の組成物において崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、賦形剤として結晶セルロース、滑沢剤を混合した物からなり、低置換度プロピルセルロースと結晶セルロースの配合比が1：2.3から1：9であることを特徴とする速崩壊性錠剤。

【効果】 上記速崩壊性錠剤は、小型シャーレによる崩壊試験で崩壊時間が70秒以下で、口腔内で唾液（少量の水）により数十秒程度で速やかに崩壊する錠剤を提供することを可能とする。その結果、咀嚼力の無い老人が服用する錠剤、水の無い場面での錠剤の服用を可能にするものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 組成が薬物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、滑沢剤を混合した物からなり、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと結晶セルロースの配合比が低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを 1 として 1 : 2.3 から 1 : 9 で配合・混合したものを圧縮成型することよる口腔内で崩壊性の速い錠剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、口腔内の唾液又は少量の水により噛まずにただちに崩壊してそのまま又は水にて服用できる口腔内において崩壊性の速い錠剤（以下、速崩壊性錠剤という）の組成物および製法を提供する技術分野に関する。

【0002】

【従来の技術】 水無しで服用できる製剤としてはチュアブル錠が、胃腸薬などとして市販されている。これは服用時に水などの飲料を不要とし、必要なときにすぐに口腔内で噛み砕いて服用できるというものである。また錠剤型で口腔内で噛まずに速やかに崩壊して、錠剤の嚥下を容易にする製剤は見当たらない。

## 【発明が解決しようとする課題】

【0003】 上述のチュアブル錠を服用する時に噛み砕くことを必要とすることは、老人などの歯の弱い人たちにとっては、不便である。また嚥下力の弱い患者にとって口腔内で速やかに崩壊して服用できる錠剤は有用である。

【0004】 本発明は、かかる観点からなされたものであり、口腔内で唾液又は少量の水により数十秒程度で速やかに崩壊して嚥下を容易にする錠剤を提供することを課題とする。

【0005】 本発明の速崩壊性錠剤を必要とする状況としては、水の無い場面での錠剤の服用を必要とする薬剤で、例えば乗り物酔止め薬がある。また、従来の錠剤型では嚥下困難な患者は錠剤を砕いて服用する必要があった。本発明の速崩壊性錠剤は口腔内で速く崩壊し、嚥下困難な患者の錠剤の服用に有用である。特に脳血管障害などで嚥下困難な患者や寝たきりの高齢患者に速崩錠は有用であり、薬物としては高血圧症用薬、脳循環代謝改善薬などがある。

## 【課題を解決するための手段】

【0006】 本発明者は、上記課題を解決するために、錠剤の賦形剤および崩壊剤を以下の組成とした。

【0007】 すなわち本発明の速崩壊性錠剤は、崩壊剤とする低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを 1 とした時に賦形剤として結晶セルロースを 2.3 から 9 の割合の配合比で混合し、滑沢剤を配合・混合し、更に必要があれば着色剤などを配合・混合し打錠することにより錠剤を圧縮成型することを特徴とする。

【0008】 また本発明では速崩壊性錠剤に含有させる薬物としては、乗り物酔いの治療に有効な鎮静および鎮吐作用を有する薬物である塩酸メクリジンが有用である。他に本発明で対象とする乗り物酔いの治療に有効な鎮静および鎮吐作用を有する薬物としては前述の塩酸メクリジン以外の具体例としては、ジメンヒドリナート、チエルベラジン、サリチル酸ジフェンヒドラミン+ジプロフィリン、プロメタジンテオクレートなどが挙げられる。高血圧症用薬としてはカプトプリル、シラザプリル、マレイン酸エナラプリル、リシノプリルなどが挙げられ、脳循環代謝改善薬としてはシンナリジン、ビンボセチン、フマル酸プロピルカミン、ペントキシフィリン、マレイン酸シネバジド、トラビジル、塩酸ニカルジピン、塩酸フルナリジン、塩酸メクロフェノキサート、酒石酸イフェンブロジルなどが挙げられる。

【0009】 以下、本発明を説明する。

【0010】 <1> 本発明の速崩壊性錠剤の製法

## 1) 組成物

本発明では一般的に使用される下記の賦形剤、崩壊剤を使用して速崩壊性錠剤を作ることとを特徴としている。

## ①結晶セルロース（賦形剤）

（旭化成工業（株）製アビスル PH-102、粒子径 100 μm）

## ②低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（崩壊剤）

（信越化学工業（株）製 L-HP C、粒子径 160 μm、日本薬局方 12 局収載）

【0011】 2) 本発明の速崩壊性錠剤の配合割合

## ①薬物を含有しない速崩壊性錠剤

・ステアリン酸マグネシウム（滑沢剤：和光純薬工業（株）製 MS、粒子径 70 μm）1%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと結晶セルロースの配合比を 1 : 2.3 から 1 : 9 で配合・混合したものを各 99% 上記混合物を打錠用剤とする。

【0012】 ②薬物（塩酸メクリジン）含有速崩壊性錠剤

・塩酸メクリジン（鎮静・鎮吐剤：日本バルク薬品製、分子量 481.89、融点 217℃（分解））10%、ステアリン酸マグネシウム 1%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと結晶セルロースの配合比を 1 : 4 混合したものを 89%

上記混合物を打錠用剤とする。

【0013】 3) 本発明の速崩壊性錠剤の打錠条件

下記の条件で、錠剤を製造した。一般に成型荷重をかけるほど錠剤の硬度が上がり、崩壊しにくくなるとされている。しかし本発明の速崩壊性錠剤は 100 ~ 300 kgf の成型荷重（以下、打錠圧という）で、硬度のある速崩壊性錠剤を得ることができた。

装 置 : N-20E 型両圧式粉末打錠機（岡田精工（株）製）杵直径 8.0 mm、曲率半径 10 R

50 錠剤重量 : 200 mg

打錠圧 : 100~300 kgf

【0014】<2>本発明の速崩壊性錠剤の効果を測定するための条件

#### 1) 錠剤硬度測定

錠剤はある程度かたさ(以下、硬度と言う)がないと錠剤の原型をとどめず、適正な打錠圧で硬度がありながら速崩壊性の錠剤であることが必須条件である。この為に硬度を測定した。後述する市販素錠の測定では13~15 Kgの硬度であった。本発明の速崩壊性の錠剤も同様な硬度を得た。

半自動硬度計(TS-50N型、岡田精工(株)製)圧縮破壊に要する応力を測定し、これを硬度(kg)とする。

【0015】2) 錠剤の崩壊性  
速崩壊性錠剤の崩壊性を下記の代用試験により測定した。本試験の結果は実際の口腔内での結果と相関性がある\*

表1.

	重量 (mg)	直径 (mm)	硬度 (kg)	崩壊試験 (局方)	崩壊時間 シャーレー法
市販錠剤A	200	8	4.0	適合 (10分)	1時間後も原型をとどめた
市販錠剤B	280	9	16.5		1時間後までに一部崩壊

【0017】

【実施例】以下に本発明の実施例を具体的に説明する。

【0018】

【実施例1】低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと結晶セルロースの配合比3:7(低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを1とすると1:2.3となる)。

成分 量 ※

表2

n数3の平均値

打錠圧(kgf)	100	150	200	250	300
硬度(kg)	5.5	7.8	10.1	14.1	15.3
崩壊時間(秒)	25.3	31.4	33.1	47.7	56.1

【0019】

【実施例2】低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと結晶セルロースの配合比1:3.5

成分 量  
結晶セルロース 77.0%

\* 本発明の速崩壊性錠剤は実施例で示すようにすべて74秒以内に崩壊した。小型シャーレー中の水に錠剤を全浸または半浸させる。口腔内での崩壊は、舌の動きが加わるため、この小型シャーレーに弱い振とうを加えて崩壊時間を測定した。

振とう器 SA-31型(ヤマトサイエンティフィック社製)振幅距離、4cm

振とう回数: 40回/分=1回/1.5秒(最小設定値)

10 【0016】本発明の速崩壊性錠剤(重量200mg、直径8mm)とほぼ同じ大きさの市販素錠A(重量200mg、直径8mm)とB(重量280mg、直径9mm)を用いて、上記の条件で試験した結果を表1に示す。これらの市販素錠は速崩壊性錠剤と言えないことは明らかであり、本発明の速崩壊性錠剤は市販素錠とは大いに異なっている。

30※結晶セルロース

69.3%

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

29.7%

ステアリン酸マグネシウム

1.0%

上記粉末を均一に混合した後、打錠機で圧縮した。表2に示したように良好な崩壊時間と打錠圧、硬度の関係を得た。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 22.0%

ステアリン酸マグネシウム 1.0%

上記粉末を均一に混合した後、打錠機で圧縮した。表3に示したように良好な崩壊時間と打錠圧、硬度の関係を得た。

5

6

表 3

n 数 3 の 平均 値

打錠圧 (k g f)	1 0 0	1 5 0	2 0 0	2 5 0	3 0 0
硬 度 (k g)	4. 7	7. 1	8. 9	11. 7	14. 5
崩壊時間 (秒)	81. 7	36. 8	40. 3	58. 2	78. 7

【0020】

【実施例3】低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと  
結晶セルロース配合比1:4

成 分  
結晶セルロース

量

10

79. 2% \*

\*低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 19. 8%

ステアリン酸マグネシウム 1. 0%

上記粉末を均一に混合した後、打錠機で圧縮した。表4  
に示したように良好な崩壊時間と打錠圧、硬度の関係を  
得た。

表 4

n 数 3 の 平均 値

打錠圧 (k g f)	1 0 0	1 5 0	2 0 0	2 5 0	3 0 0
硬 度 (k g)	5. 7	8. 3	11. 7	14. 1	17. 0
崩壊時間 (秒)	27	28. 6	29. 2	32. 7	40. 7

【0021】

【実施例4】低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと  
結晶セルロースの配合比1:8

成 分  
結晶セルロース

量

20

88. 0% \*

※低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 11. 0%

ステアリン酸マグネシウム 1. 0%

上記粉末を均一に混合した後、打錠機で圧縮した。表5  
に示したように良好な崩壊時間と打錠圧、硬度の関係を  
得た。

表 5

n 数 3 の 平均 値

打錠圧 (k g f)	1 0 0	1 5 0	2 0 0	2 5 0	3 0 0
硬 度 (k g)	5. 9	9. 7	11. 6	13. 7	15. 6
崩壊時間 (秒)	23. 3	37. 7	38. 6	41. 7	56. 9

【0022】

【実施例5】低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと  
結晶セルロースの配合比1:9

成 分  
セルロース

量

30

89. 1% \*

★低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 9. 9%

ステアリン酸マグネシウム 1. 0%

上記粉末を均一に混合した後、打錠機で圧縮した。表6  
に示したように良好な崩壊時間と打錠圧、硬度の関係を  
得た。

表 6

n 数 3 の 平均 値

打錠圧 (k g f)	1 0 0	1 5 0	2 0 0	2 5 0	3 0 0
硬 度 (k g)	5. 2	8. 8	11. 3	14. 6	18. 0
崩壊時間 (秒)	22. 3	35. 6	42. 8	27. 2	36. 2

【0023】

【実施例6】

塩酸メクリジンを加えた処方。

塩酸メクリジン10%と低置換度ヒドロキシプロピルセル  
ロースと結晶セルロースの配合比3:7 (低置換度ヒ  
ドロキシプロピルセルロースを1とすると1:2. 3と  
なる)。

成 分

量

40

塩酸メクリジン

10. 0%

結晶セルロース

62. 3%

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

26. 7%

ステアリン酸マグネシウム

1. 0%

上記粉末を均一に混合した後、打錠機で圧縮した。表7  
に示したように良好な崩壊時間と打錠圧、硬度の関係を  
得た。

表 7

n 数 3 の 平均 値

打錠圧 (k g f)	1 0 0	1 5 0	2 0 0	2 5 0	3 0 0
硬 度 (k g)	3. 4	4. 6	6. 2	7. 8	1 1. 8
崩壊時間 (秒)	3 6. 5	2 7. 3	3 2. 5	4 0. 1	5 4. 0

【0024】

【実施例7】

塩酸メクリジンを加えた処方。

塩酸メクリジン10%と低置換度ヒドロキシプロピルセル  
ルロースと結晶セルロースの配合比1:4

成 分

量

塩酸メクリジン

10.0% \*

\*結晶セルロース

71.2%

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

17.8%

ステアリン酸マグネシウム

1.0%

上記粉末を均一に混合した後、打錠機で圧縮した。表8  
に示したように良好な崩壊時間と打錠圧、硬度の関係を  
得た。

表 8

n 数 3 の 平均 値

打錠圧 (k g f)	1 0 0	1 5 0	2 0 0	2 5 0	3 0 0
硬 度 (k g)	3. 8	5. 9	6. 8	9. 8	1 2. 4
崩壊時間 (秒)	2 4	2 3. 1	2 9. 8	3 5. 3	4 5. 2

【0025】

【実施例8】

塩酸メクリジンを加えた処方。

塩酸メクリジン10%と低置換度ヒドロキシプロピルセ  
ルロースと結晶セルロース配合比1:9

成分

量

塩酸メクリジン

10.0% ※

20※結晶セルロース

80.1%

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

8.9%

ステアリン酸マグネシウム

1.0%

上記粉末を均一に混合した後、打錠機で圧縮した。表9  
に示したように良好な崩壊時間と打錠圧、硬度の関係を  
得た。

表 9

n 数 3 の 平均 値

打錠圧 (k g f)	1 0 0	1 5 0	2 0 0	2 5 0	3 0 0
硬 度 (k g)	4. 5	6. 2	8. 9	1 1. 7	1 3. 2
崩壊時間 (秒)	2 0. 5	2 2. 0	2 6. 8	2 8. 9	3 1. 5

【0026】

【発明の効果】本発明の速崩壊性錠剤は、小型シャーレ  
による崩壊試験で崩壊時間が70秒以下で、口腔内で唾  
液（少量の水）により数十秒程度で速やかに崩壊する錠剤を提供することを可能とする。その結果、嚥下力の弱  
い老人が服用する錠剤、水の無い場面での錠剤の服用を  
可能にするものである。